

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de biologie animale

FACULTE DES SCIENCES
Professeur M. Crippa
FACULTE DE MEDECINE
Professeur M.B. Vallotton
Dr Y. Stefan

BIOSYNTHESE DES HORMONES STEROIDES CHEZ ELLOBIUS LUTESCENS (Thomas)

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, —
mention biologique

par

Thierry STEIMER —

de

GENEVE

Texte condensé de la thèse No 1816 approuvée par la Faculté des sciences.
Des copies en microfilm du texte complet peuvent être obtenues auprès de
la Bibliothèque publique et universitaire de Genève. Le texte complet peut
être consulté à cette bibliothèque ou à la Bibliothèque nationale suisse à
Berne.

Thèse No 1816

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545927_0026

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de biologie animale

Département de médecine

FACULTE DES SCIENCES
Professeur M. Crippa
FACULTE DE MEDECINE
Professeur M.B. Vallotton
Dr Y. Stefan

BIOSYNTHESE DES HORMONES STEROIDES CHEZ ELLOBIUS LUTESCENS (Thomas)

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences,
mention biologique

par

Thierry STEIMER

de

GENEVE

Texte condensé de la thèse No 1816 approuvée par la Faculté des sciences.
Des copies en microfilm du texte complet peuvent être obtenues auprès de
la Bibliothèque publique et universitaire de Genève. Le texte complet peut
être consulté à cette bibliothèque ou à la Bibliothèque nationale suisse à
Berne.

Thèse No 1816

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs M. Crippa, professeur ordinaire, M.B. Vallotton, professeur (Faculté de médecine) et Mademoiselle Y. Stefan, (Faculté de médecine) co-directeurs de thèse et E. Baulieu, professeur (Université de Paris-Sud), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 6 juillet 1977

Le doyen :
Jean Muller

Thèse No 1816



Ce travail a été effectué au Département de biologie animale de l'Université de Genève.

Le sujet nous en a été proposé par le Dr Yolande Stefan; nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour ses conseils compétents et ses constants encouragements.

Notre reconnaissance va aussi au professeur Michel B. Vallotton, Faculté de médecine, qui a accepté de reprendre la direction de cette thèse en octobre 1975, ainsi qu'au professeur Marco Crippa, qui en a assumé la responsabilité auprès de la Faculté des sciences.

Le Dr A.M. Riondel nous a été d'un précieux secours pour la mise au point des méthodes d'analyse des stéroïdes; nous avons aussi fréquemment fait appel à ses conseils en cours de travail.

Le professeur P. Sizonenko, Laboratoires de recherches, Clinique universitaire de pédiatrie, a mis à notre disposition matériel et méthode pour le dosage radioimmunologique de quelques androgènes; nous le remercions de l'intérêt qu'il a ainsi manifesté pour nos recherches.

Nos sincères remerciements vont également au professeur E.E. Baulieu, Université de Paris-Sud, qui a accepté d'être membre du jury de thèse.

Enfin, nous exprimons notre reconnaissance à toutes celles et à tous ceux qui, au cours de ces années, ont permis par leur aide, leurs avis ou leur bonne humeur la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	5
2. MATERIEL ET METHODES	7
3. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS ET DISCUSSION	8
4. CONCLUSIONS	12
5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	15

Une partie des résultats de ces recherches a fait l'objet des communications et publications suivantes:

Stefan Y. et Steimer Th. (1975) : Analyse expérimentale du cas d'hypogonadisme présenté par le mâle d'Ellobius lutescens (Th.), Rongeur d'Iran.

C.R. Séances SPHN, Genève, NS, 10, 94-105

Steimer Th.(1976 a) : Male hypogonadism in Ellobius lutescens(Th.) (Microtinae). In vitro testicular metabolism of dehydroepiandrosterone(DHA).

Gen. Comp. Endocrinol. 29, 2, 256-257

Steimer Th. (1976 b) : Male hypogonadism in a Rodent. In vitro testosterone synthesis.

Experientia 32, 6, 775

Steimer Th. (1977) : Androgen production in the testis of Ellobius l.(Microtinae) in vitro. Correlation with plasma concentrations. Abstracts of the 9th Conference of European Comparative Endocrinologists, Giessen, 1977 (sous presse).

1. INTRODUCTION

Ellobius lutescens (Thomas) est un Rongeur (Microtinae) originaire des hauts plateaux d'Iran. Cet animal est encore très mal connu et n'est mentionné que dans quelques rares publications (12, 14, 28). Il vit une grande partie de l'année sous terre; les spécimens capturés le sont toujours entre les mois de novembre et mars (saison des pluies), période à laquelle ces animaux viennent en surface. Ces moeurs souterraines sont confirmées par l'aspect général d'*Ellobius* : allure trapue et puissante, faciès fouisseur, incisives très développées et yeux réduits, bien qu'apparemment encore fonctionnels.

Ellobius a tout d'abord attiré l'attention des chercheurs à cause d'anomalies chromosomiques très particulières, qui posent un certain nombre de problèmes non encore résolus (10, 11).

Le tractus génital du mâle présentant également de nombreuses anomalies, une étude des glandes endocrines d'*Ellobius* a été entreprise par Stefan dès 1967. Bien que ces animaux soient en mesure de se reproduire, le mâle adulte présente un aspect hypogénital caractéristique.

Au niveau du testicule, la spermatogenèse est déficiente (lignée germinale plus ou moins abortive), mais le tissu interstitiel de cette glande, responsable de la synthèse des hormones mâles (ou androgènes), est apparemment normal et bien développé. Paradoxalement, au niveau du tractus génital, les glandes annexes (sous la dépendance des androgènes) sont soit rudimentaires (prostate), soit absentes (vésicules séminales). La présence d'ébauches d'organes femelles (utricule prostatique, résidus des canaux de Müller) chez certains mâles adultes suggère également une insuffisance en hormones mâles dès le développement embryonnaire (22).

Les cellules gonadotropes hypophysaires du mâle adulte présentent les caractéristiques cytologiques de cellules hyperstimulées, hyperactives quant à la synthèse et à la décharge hormonales. Après traitement à la testostérone cependant, ces cellules reprennent l'aspect de cellules peu actives, comparables à celles de la femelle adulte. Il semble donc que le mécanisme qui règle l'activité go-

nodotrope de l'hypophyse (rétroaction négative par les stéroïdes sexuels) soit perturbé chez le mâle adulte (24, 26). Notons par ailleurs que l'injection à des rats immatures d'extraits hypophysaires d'Ellobius a montré que cette hypophyse présente probablement une carence en hormone gonadotrope FSH (Follicle Stimulating Hormone), mais est riche en ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone) (23).

De nombreuses tentatives ont été faites pour restimuler, chez le mâle adulte, soit l'épithélium des glandes annexes, soit la spermatogenèse (26). Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence une perte de réactivité de l'épithélium germinatif aux hormones gonadotropes et androgènes à partir de la puberté. En revanche, le tissu interstitiel réagit toujours - tout au moins morphologiquement - à l'action stimulante de la gonadotropine ICSH. La prostate devient également insensible aux hormones à partir de la puberté, comme l'ont montré de nombreuses expériences in vivo et in vitro (25, 26).

Afin de mieux comprendre les problèmes que posait l'état général du système endocrinien chez Ellobius mâle adulte, nous avons entrepris une étude de la biosynthèse des hormones sexuelles chez cet animal. Cette étude avait pour but de répondre aux questions suivantes :

1° Quels sont les principaux produits de la biosynthèse testiculaire ? Le mâle adulte produit-il de la testostérone (principale hormone sexuelle mâle chez les Mammifères) et en quelle quantité ?

2° Trouve-t-on en quantités significatives des stéroïdes "anormaux", qui pourraient notamment agir comme inhibiteurs des processus de synthèse ou entrer en compétition avec les androgènes au niveau de leur action cellulaire (anti-androgènes) ? En particulier, le testicule d'Ellobius sécrète-t-il des quantités anormales d'hormones "femelles" telles que des oestrogènes ?

3° Quelle est l'activité biosynthétique de la surrénale ? Produit-elle des androgènes en quantité significative chez le mâle adulte ?

Pour analyser les processus de biosynthèse et permettre le cas échéant la mise en évidence d'anomalies éventuelles, nous avons eu recours à différents systèmes in vitro et in vivo et à l'utilisation de traceurs radioactifs, c'est-à-dire de précurseurs des hormones marqués par des isotopes tels que le ^3H ou le ^{14}C . Nous avons complété cette analyse par la détermination quantitative de quelques androgènes à l'aide d'une méthode de dosage radioimmunologique.

Tous les *Ellobius* mâles présentant apparemment le caractère hypogénital décrit, nous ne pouvions disposer d'un réel groupe témoin; pour permettre cependant des comparaisons sur le plan quantitatif, nous avons fait parallèlement toutes les expériences chez la Souris, ce matériel étant bien connu et permettant ainsi de vérifier également la validité de nos systèmes expérimentaux.

2. MATERIEL ET METHODES

Tous les *Ellobius* utilisés sont nés en captivité au laboratoire. Les conditions d'élevage ont été maintenues les plus constantes possibles (température moyenne de 23°C , éclairage artificiel de 0600 à 1900 heures); les données relatives à chaque animal ont été enregistrées sur fiches, de façon à contrôler la possibilité d'interférences avec les résultats expérimentaux.

Pour les études in vitro sur tissu intact (systèmes cellulaires), des fragments de testicules décapsulés (20-80 mg environ) ont été incubés dans 2 ml de milieu de Krebs-Ringer-bicarbonate (pH 7.4) additionné de 2 g/l de glucose (KRBG) à 37°C , la phase gazeuse étant constituée par le mélange oxygène 95%- CO_2 5%, ou dans le milieu 199 de Morgan et al. (13) (TC 199, Difco). Ce dernier milieu a également été utilisé, additionné de 15% de sérum (Horse serum, Difco), pour la culture organotypique de testicules, réalisée selon la technique de Petrovic et Heusner (7) à pH 7.2 et 34°C .

Pour les études in vitro sur homogénats ou fractions subcellulaires (systèmes acellulaires), le milieu d'incubation était constitué par le sucrose 0.25 M tamponné à pH 7.4 par le Tris-HCl 0.05 M, et contenant du MgCl_2 0.005 M (milieu STM), ainsi que, selon les cas, des cofacteurs enzymatiques tels que NAD et NADPH (200-300 μM). Nous avons généralement utilisé le surnageant après centrifugation à 800-1000 g pendant 20 mn de l'homogénat brut, surnageant qui contient les fractions mitochondriales, microsomiales et cytoplasmiques (MMC). Pour estimer l'activité de clivage de la chaîne latérale du cholestérol, nous avons eu recours à une fraction mitochondriale purifiée, préparée selon une technique adaptée de Sholl (21).

Les métabolites ont été séparés par chromatographie sur couche mince (CCM) et leur identité établie par comparaison avec des standards de référence (produits purs), ainsi qu'après formation de dérivés (acétylation, oxydation et réduction des groupements fonctionnels) et recristallisations successives. Les produits radioactifs ont été détectés sur les chromatogrammes par un compteur à io-

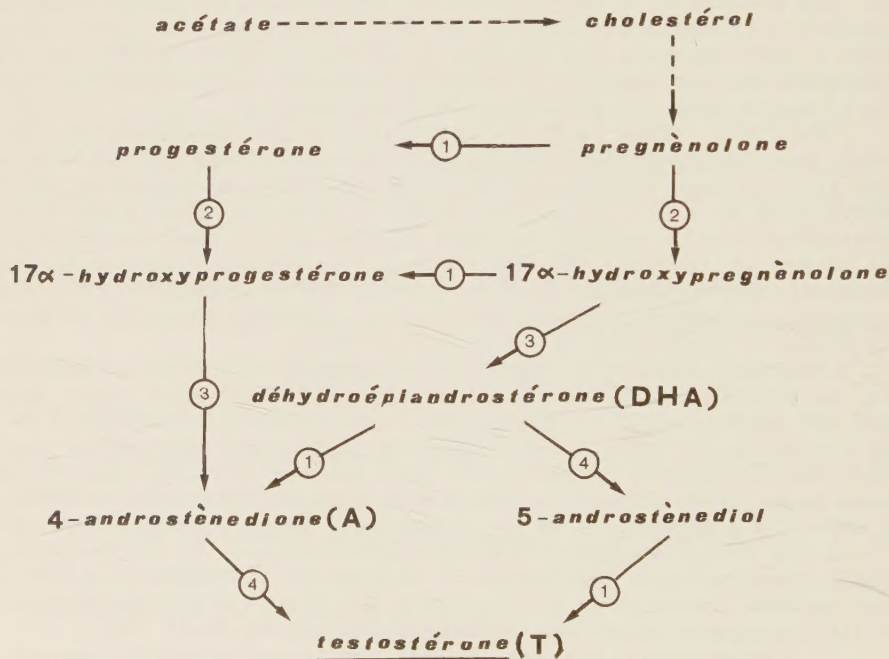
nisation de gaz ("scanner" Berthold LB 2723), par autoradiographie ou par élution sériée. Les activités ^3H et ^{14}C ont été mesurées en scintillation liquide avec un appareil Tri-Carb 3002 à deux canaux et des rendements de 38% et de 52% respectivement pour les deux isotopes. Les protéines ont été déterminées par la méthode de Lowry (9).

Pour les expériences *in vivo*, les traceurs ont été injectés dans la veine jugulaire d'animaux sous anesthésie; le sang a été prélevé par ponction cardiaque et les analyses exécutées comme précédemment.

Enfin, pour le dosage radioimmunologique des androgènes, on a procédé à une séparation chromatographique préalable des stéroïdes sur colonnes de célite/éthylène-glycol; après incubation en présence de l'anti-corps et du traceur marqué, les fractions libres et liées ont été séparées par le charbon-dextran. Les résultats ont été calculés selon la méthode de Rodbard (16).

3. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS ET DISCUSSION

Les principales voies de biosynthèse des hormones stéroïdes chez les Mammifères peuvent être représentées schématiquement comme suit :



Systèmes enzymatiques et cofacteurs : ① complexe 3 β -hydroxystéroïdes déshydrogénase/ Δ^{5-4} isomérase; NAD ② 17 α -stéroïde hydroxylase; NADP, O₂ ③ C₁₇₋₂₀ lyase; NADP, O₂ ④ 17 β -hydroxystéroïdes oxydo-réductase (17-cétoductase); NADPH

Pour une description plus détaillée, on se référera aux travaux mentionnés dans la bibliographie (3, 6, 27). Dans le testicule, ces processus ont lieu principalement dans la cellule de Leydig du tissu interstitiel, bien que l'on ait démontré récemment que les tubules séminifères ont également la capacité de produire des androgènes, tout au moins à partir de précurseurs tels que la pregnenolone ou la déhydroépiandrosterone (DHA) (8, 15). On a également pu préciser la localisation intra-cellulaire de la plupart des systèmes enzymatiques concernés (20), bien que l'on connaisse encore assez mal leur organisation spatiale (17); cette organisation a une signification fonctionnelle évidente et complique l'interprétation des résultats dans certains systèmes expérimentaux.

a) L'incubation de fragments de testicule (tissu intact) ainsi que la culture organotypique de testicules d'Ellobius adultes ont permis de montrer que cet organe est capable de synthétiser, à partir de la DHA, de la testostérone (T), ainsi que du 5-androstènediol, qui semblent être les deux principaux métabolites dans ces conditions; on trouve également une certaine quantité de 4-androstènedione (A), ainsi que des quantités plus faibles d'autres métabolites qui n'ont pas été identifiés (ces métabolites sont également produits par le testicule de Souris dans ces mêmes conditions). Sur le plan quantitatif, la production de testostérone à partir de la DHA par des fragments de testicule d'Ellobius a été estimée à 1.5 pmole/mn/100 mg de tissu; cette valeur est faible par rapport à celle déterminée chez la Souris dans les mêmes conditions : 5.4 pmoles T/mn/100 mg de tissu. Il semble donc que la production de testostérone par le testicule d'Ellobius soit réduite, et que l'une des deux dernières étapes de la biosynthèse (catalysées par la 3 β -HSD et la 17-cétoréductase) soit limitante pour la production de cet androgène; cependant, on ne peut préciser la localisation d'une éventuelle déficience enzymatique.

Le métabolisme de la pregnenolone et de la progestérone aboutit également à la formation de T, de 5-androstènediol et de 4-androstènedione; les autres intermédiaires ont pu être isolés en quantités mesurables, et montrent que, dans l'ensemble, les voies de biosynthèse des androgènes chez Ellobius dans ces conditions sont

comparables à celles décrites pour d'autres espèces de Mammifères.

b) L'étude du métabolisme de la DHA par des homogénats testiculaires donne des résultats assez différents de ceux obtenus sur fragments de tissu intact : le précurseur est métabolisé plus rapidement et le principal produit est le 4-androstènedione, qui s'accumule dans le milieu; les quantités de T et de 5-androstènediol sont plus faibles, équivalentes, et du même ordre de grandeur que précédemment. Il a été vérifié que les cofacteurs NAD et NADPH ne sont pas des facteurs limitants des réactions. Un tel phénomène n'apparaît pas avec les homogénats de testicules de Souris, qui donnent les mêmes résultats que précédemment (tissu intact).

Ainsi, dans un système acellulaire, c'est la deuxième étape de la conversion, catalysée par la 17-cétoreductase qui se révèle déficiente chez *Ellobius*.

Cette anomalie se trouve confirmée dans les expériences où la pregnénolone ou la progestérone sont utilisées comme substrats : là encore, le 4-androstènedione est le principal produit d'accumulation. Une expérience en double marquage mettant en jeu des quantités équivalentes de ^{14}C -pregnénolone et de ^3H -progestérone indique que la voie dite "delta-5", c'est-à-dire passant par la 17α -hydroxypregnénolone et la DHA est probablement une voie préférentielle de biosynthèse des androgènes chez *Ellobius* dans ces conditions in vitro.

L'étude du métabolisme de la testostérone par un homogénat testiculaire d'*Ellobius* a montré que le principal produit (en présence de quantités équivalentes de NAD et de NADPH) est le 4-androstènedione; le testicule d'*Ellobius* produit également de très faibles quantités d'oestrogènes (oestrone et oestradiol), ainsi que d'autres catabolites de la testostérone. Une étude plus détaillée serait justifiée par les relations qui existent peut-être entre ce métabolisme et les déficiences de la spermatogenèse chez *Ellobius*.

L'estimation de l'activité de clivage de la chaîne latérale du cholestérol avec une fraction mitochondriale purifiée montre que cette série de réactions n'est pas particulièrement limitante pour la production d'androgènes chez *Ellobius*. Cette activité est même plus importante que chez la Souris, ce qui confirmerait un état initial de forte stimulation par la gonadotropine LSH - dont c'est

le principal niveau d'action (6) - en accord avec l'aspect hyper-actif des cellules gonadotropes hypophysaires (24, 26).

L'estimation de quelques activités enzymatiques dans le testicule d'*Ellobius* dans des conditions standard montre que l'activité 17-cétoréductase est faible également par comparaison à d'autres espèces, et qu'elle est très probablement limitante pour la production de testostérone dans cette espèce. Une étude de la variation des activités enzymatiques du testicule avec l'âge, ainsi que la détermination simultanée des androgènes plasmatiques montrent une bonne corrélation; ces activités atteignent un maximum chez des animaux âgés de 6 mois environ.

c) L'application d'une méthode de dosage radioimmunologique a permis la détermination des concentrations plasmatiques de quelques stéroïdes chez *Ellobius*, notamment de la testostérone (T) et du 4-androstènedione (A). Chez l'adulte, on trouve 87.1 ± 11.3 ng T/100 ml de plasma et 20.5 ± 1.7 ng A/100 ml de plasma (3 groupes, 10 animaux), soit un rapport A/T de 0.24. Ce même rapport, chez la Souris, est de 0.06; la quantité circulante de A est la même que chez *Ellobius* (21.5 ± 2.1 ng A/100 ml), mais on trouve beaucoup plus de testostérone (335.5 ± 19 ng/100 ml). Ce fait pourrait éventuellement confirmer que l'activité 17-cétoréductase est limitante pour la production de T chez *Ellobius*, mais n'en constitue pas une preuve, car les concentrations de ces deux androgènes dans le sang ne reflètent pas forcément leur taux de production par le testicule : la métabolisation périphérique et les vitesses relatives d'élimination sont également des facteurs qui peuvent intervenir.

Les androgènes plasmatiques sont soumis à des variations circadiennes, avec un maximum probable en fin de nuit ou en début de matinée (période active), et un minimum dans le courant de l'après-midi.

Signalons aussi que le taux de DHA est assez élevé chez le mâle adulte (71 ± 24 ng/100 ml de plasma), mais que ce métabolite n'est pas obligatoirement d'origine testiculaire, et que les quantités circulantes de 5 α -dihydrotestostérone (DHT) ne sont probablement pas significatives; par ailleurs, les concentrations plasmatiques d'androgènes chez *Ellobius* femelle adulte sont relativement élevées :

35 ng T/100 de plasma et 430 ng A/100 ml de plasma.

Enfin, l'estimation de A et T endogènes dans le testicule (extraits d'homogénats bruts) montre que là également le rapport A/T est élevé (environ égal à l'unité).

d) In vivo, après injection i.v. de ^3H -pregnénolone, l'étude de la cinétique d'incorporation du marquage dans les différents "pools" de A et T plasmatiques indique également que le rapport A/T est de l'ordre de 1 à court terme (3 mn); l'estimation des demi-vies ($t_{1/2}$) de T et de A dans la circulation montre que les vitesses d'élimination sont différentielles (A étant éliminé de 2 à 4 fois plus rapidement que T selon les conditions), ce qui permettrait d'expliquer la valeur de A/T à l'équilibre; l'interconversion périphérique des deux androgènes pourrait également intervenir.

e) Enfin, une analyse préliminaire du métabolisme des androgènes par la surrénale in vitro montre que la production de T et de A par cet organe est probablement très limitée; ceci est confirmé par la mesure de son contenu en T et A par dosage radioimmunologique sur des extraits d'homogénats : on ne trouve que 1% environ (par unité de poids) des quantités testiculaires. Cette glande n'a donc probablement pas de fonction compensatrice dans la production d'androgènes chez *Ellobius* mâle adulte.

4. CONCLUSIONS

Cette étude de la biosynthèse des hormones stéroïdes chez *Ellobius* l. mâle adulte a été entreprise à la suite de questions précises en relation avec les anomalies du système génital et les perturbations de l'axe hypophyso-gonadique mises en évidence chez cet animal. Dans quelle mesure les résultats obtenus au cours de ce travail permettent-ils d'y répondre ?

En ce qui concerne la capacité du testicule à produire des hormones mâles (androgènes), l'ensemble des résultats obtenus in vitro et in vivo montre que cet organe, chez l'adulte, malgré la présence d'un tissu interstitiel stéroïdogène abondant et apparemment fonctionnel, ne produit de la testostérone (T) qu'en quantités limitées. Cette production réduite semble principalement due à une

déficience de la 17-cétoréductase testiculaire, ce qui se traduit in vitro dans les systèmes acellulaires par l'accumulation d'un pré-curseur immédiat de la testostérone, le 4-androstènedione (A). Des quantités importantes de ce métabolite ont également pu être détectées dans le sang quelques minutes après injection i.v. d'un traceur radioactif. Par ailleurs, l'estimation des androgènes circulants par dosage radioimmunologique montre que les quantités plasmatiques de T sont faibles chez *Ellobius* par comparaison à d'autres espèces, et que le rapport A/T est élevé.

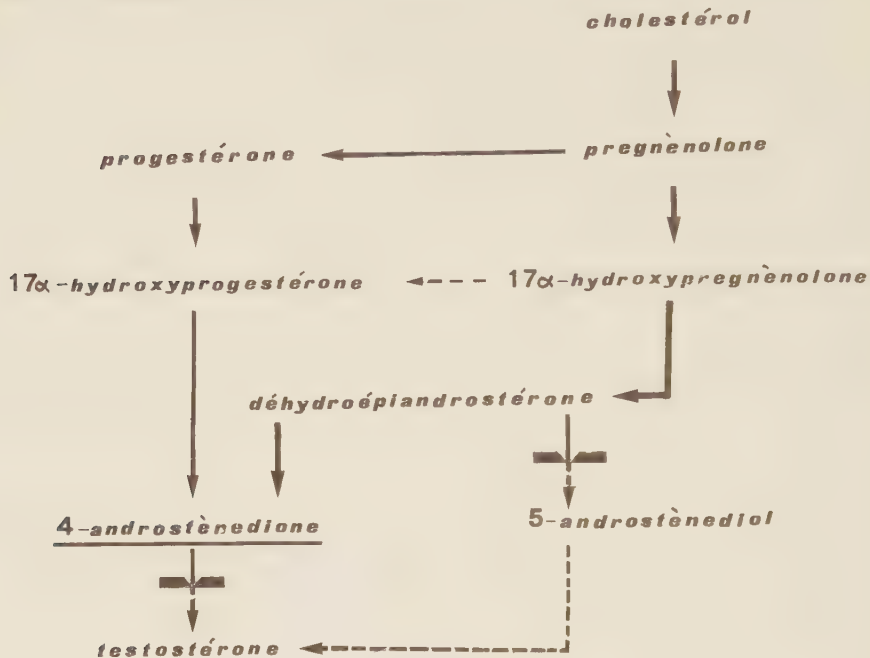
Ces résultats indiquent donc une déficience partielle de la synthèse de la testostérone par le testicule d'*Ellobius* mâle adulte.

Notons par ailleurs que les expériences in vitro n'ont pas permis de détecter la formation de quantités significatives de produits aberrants du métabolisme testiculaire des stéroïdes (en particulier, la production d'oestrogènes est négligeable); par ailleurs, la surrénale ne produit apparemment des androgènes qu'en quantités très limitées, et n'a donc probablement pas de fonction compensatrice chez le mâle adulte.

Un autre aspect intéressant de ces résultats est qu'ils font apparaître une analogie entre *Ellobius* l. et certains mutants récemment découverts chez le Rat et la Souris, appelés "tfm" et "tfm/y" (1, 2). Ces mutants présentent des anomalies importantes de leur système génital, sont impropres à la reproduction (ce qui n'est pas le cas d'*Ellobius*) et constituent des cas de pseudohermaphrodisme mâle. Des cas analogues ont été décrits chez l'Homme (4, 18, 29). Comme chez *Ellobius*, on trouve chez ces mutants "tfm" une insensibilité plus ou moins totale des organes-cibles aux androgènes, associée à une déficience de la biosynthèse de la testostérone. Notons que chez le Rat "tfm", cette déficience a été également localisée au niveau de la 17-cétoréductase (19). *Ellobius* l. constitue donc probablement un cas intermédiaire entre les mutants de type "tfm" et les Rongeurs "normaux". Les mutants génétiques montrant une réponse anormale aux androgènes peuvent constituer un matériel de choix pour l'étude de l'action des hormones stéroïdes au niveau cellulaire (1). *Ellobius* offre pour cela un certain nom-

bre d'avantages, notamment par suite de l'existence de ces rudiments prostatiques - absents chez les "tfm" - qui sont des récepteurs très spécifiques et normalement extrêmement sensibles des hormones mâles.

L'ensemble des données acquises sur les processus de biosynthèse des hormones sexuelles mâles chez *Ellobius* l. adulte sont résumées sur le schéma suivant :



La démonstration d'une déficience partielle de la biosynthèse de la testostérone chez *Ellobius* mâle adulte ne permet pas de préciser la cause primaire de l'ensemble des anomalies mises en évidence chez cet animal. D'une part, une étude de l'ontogenèse de la fonction endocrine du testicule serait indispensable, d'autre part il nous manque un critère définitif permettant d'évaluer dans quelle mesure *Ellobius* mâle adulte est effectivement "déficient en androgènes". Cependant, les résultats obtenus au cours de ce travail permettent d'envisager maintenant l'étude des étapes ultérieures : transport des hormones dans le sang, action au niveau des organes-cibles (interactions avec les récepteurs intracellulaires), etc...

5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - BARDIN C.W., BULLOCK L.P., SHERINS R.J., MOWSZOWICZ I., BLACKBURN W.R. (1973) *Rec. Progr. Horm. Res.* 29, 65
- 2 - BLACKBURN W.R., CHUNG K.W., BULLOCK L., BARDIN C.W. (1973) *Biol. Reprod.* 9, 9-23
- 3 - EIK-NES K.B. *in* *The Androgens of the Testis*, Eik-Nes K.B., ed., M. Dekker Inc., N.Y., 1970
- 4 - GIVENS J.R. et al. (1974) *New England J. Med.* 291, 938-944
- 5 - HALL P.F. (1970 a) *in* *The Testis*, vol. 2, Johnson A.D. ed., Academic Press, N.Y., 1970
- 6 - HALL P.F. (1970 b) *in* *The Androgens of the Testis*, Eik-Nes K.B., ed., M. Dekker, N.Y., 1970
- 7 - HEUSNER A., PETROVIC A. (1964) *Med. Electron. Biol. Engng.* 2, 381-385
- 8 - LACY D., BASS J.J., BELL J.B.G., COLLINS P.M., FYSON P., PETTITT A.J., PUDNEY J. (1973) *in* *Endocrinology*, Scow R.O., ed., Excerpta Medica, Amsterdam, 1973
- 9 - LOWRY O.H., ROSEBROUGH N.J., FARR A.L., RANDALL R.J. (1951) *J. Biol. Chem.* 193, 265-267
- 10 - MATTHEY R. (1956) *Mammalia* 20, 93-126
- 11 - MATTHEY R. (1958) *Experientia* 14, 7
- 12 - MISONNE X. (1959) *Mém. Inst. Roy. Sci. Nat. Belgique*, 2^e série, fasc.59
- 13 - MORGAN J.F., MORTON H.J., PARKER R.C. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 73, 1
- 14 - OGNEV S.I. (1964) *Mammals of the URSS and adjacent countries* Vo. VII (Rodents), IPST Jerusalem, 1964
- 15 - RICHARDS G., NEVILLE A.L. (1973) *Nature* 244, 5415, 359-361
- 16 - RODBARD D., BRIDSON W., RAYFORD P.L. (1969) *J. Lab. & Clin. Med.* 74 (5), 770-781
- 17 - SAMUELS L.T., BUSSMANN L., MATSUMOTO K., HUSEBY R.A. (1975) *J. Steroid Biochem.* 6, 291-296
- 18 - SCHAISON G., SITRUK L.R. (1976) *Horm. Metab. Res.* 8, 4, 307-310
- 19 - SCHNEIDER G., BARDIN C.W. (1970) *Endocrinology* 87, 864
- 20 - SHIKITA M., TAMAOKI B.I. (1965) *Endocrinology* 76, 563-569
- 21 - SHOLL S.A. (1974) *Steroids* 24, 703-711
- 22 - STEFAN Y. (1967 a) *Arch. Anat. Histol. Embryol. Exp.* 40, 153-168
- 23 - STEFAN Y. (1967 b) *C.R. Acad. Sci. Paris* 264, 2487-2489

- 24 - STEFAN Y. (1972) Gen. Comp. Endocrinol. 19, 572-581
- 25 - STEFAN Y., MEDILANSKI J. (1976) Experientia 32, 1074-1076
- 26 - STEFAN Y., STEIMER Th. (1975) C.R. Séances SPHN, Genève, NS 10, 94-105
- 27 - TAMAOKI B.I., INANO H. (1973) in Endocrinology, Scow R.O., ed., Excerpta Medica, Amsterdam, 1973
- 28 - VINOGRADOV Y., ARGIROPOULOS L. (1968) Fauna of the URSS : Mammals key to Rodents , IPST, Jerusalem, 1968
- 29 - ZURBRUEGG R. (1974) Helvetica Paediatrica Acta, Suppl. 34, 63-78

